

IMPLEMENTAÇÃO DE MODELOS DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO (RISK SHARING) NO ACESSO AO TRATAMENTO DE DOENÇAS RARAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Autores: Giovanna Renelo Puopolo; Jaqueline Vilela Bulgareli

Resumo

O compartilhamento de risco é uma das medidas mais utilizadas para o acesso gerenciado de um medicamento, visando dividir as incertezas da incorporação entre o fabricante e o sistema de saúde. Este artigo teve como objetivo identificar as barreiras de acesso ao tratamento para as doenças raras e mapear os tipos de modelos de compartilhamento de risco existentes. Foi realizada uma revisão integrativa para responder à pergunta: “O que a literatura científica apresenta sobre a implementação de modelos de compartilhamento de risco (*risk sharing*) no acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil e no mundo?”. As bases de dados escolhidas foram: Biblioteca Virtual em Saúde, Embase, Pubmed e Scopus. Ao final, considerando os critérios de inclusão e exclusão, 14 artigos foram incluídos. Observou-se o alto custo de tratamento e a incerteza em relação às evidências clínicas como as principais barreiras de acesso. Os modelos de *risk sharing* geralmente são divididos em modelos com base financeira e/ou com base em desempenho. Notou-se que a implementação destes mecanismos amplia o acesso a tecnologias que provavelmente não seriam disponibilizadas e demonstra aprendizados importantes, como a falta de transparência e de padronização na implementação, resultando em inequidade de acesso aos medicamentos órfãos. Conclui-se que a implementação desses modelos minimiza as barreiras financeiras e de desempenho, podendo expandir o acesso aos tratamentos para doenças raras. A transparência e troca de experiências entre os países são fundamentais para a criação de políticas e diretrizes que tornem o processo mais efetivo na expansão do acesso.

Descritores: Participação no Risco Financeiro; Doenças raras; Medicamento Órfão; Acesso ao Tratamento; Revisão Integrativa

Keywords: Financial Risk Sharing; Rare Diseases; Orphan Drug; Access to Treatment; Integrative Review

Introdução

Segundo o critério estabelecido pela Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, doença rara é uma patologia que acomete até 65 para cada 100 mil indivíduos. (1) Essas patologias são caracterizadas por diversos sintomas, que variam de doença para doença, assim como de indivíduo para indivíduo afetado por uma mesma condição. (2)

Estima-se, atualmente, a existência de até oito mil doenças raras no mundo. Cerca de 80% são de origem genética, mas existem também as que são desencadeadas por infecções virais, bacterianas e/ou alergias. No Brasil, as doenças raras acometem 13 milhões de pessoas, sendo 75% crianças, as quais 30% delas perdem a vida antes dos cinco anos de idade. (3) Muitas vezes também são chamadas de doenças “órfãs”, uma vez que não se conhece a fundo sobre causas, e terapias eficazes, em muitos casos, ainda são limitadas. (4)

Muito vem se discutindo e se descobrindo sobre as doenças raras. Com o apoio de organizações e associações de pacientes, importantes avanços foram feitos relacionados à implementação de políticas públicas e ampliação de acesso aos tratamentos no Brasil. (4) No entanto, o cenário é complexo e desafiador no Brasil e em todo o mundo. Muitos pacientes acometidos por estas doenças raras – e muitas vezes crônicas, progressivas e incapacitantes – não conseguem acesso adequado à saúde e ao tratamento. (4,5)

Somado a complexidade da doença, o fator monetário do tratamento torna o cenário ainda mais desafiador. Nas últimas décadas, o desenvolvimento tecnológico vem trazendo a possibilidade de tratamento de muitas doenças raras, com o desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos. (6) Muitas vezes estes medicamentos são únicos para o tratamento de determinada patologia, considerados como drogas órfãs, e apresentam-se com valores exorbitantes no mercado.

Além dos custos envolvidos e do impacto orçamentário para o sistema, a adoção de uma nova tecnologia pode trazer diversas incertezas, principalmente quando a evidência na literatura é escassa, como no caso das doenças raras, ou ainda quando existem lacunas quanto à efetividade do medicamento comprovadas em pesquisas científicas. (6) Em um processo padrão de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), que utilizam evidências clínicas disponíveis, somadas a uma análise econômica, os medicamentos órfãos geralmente não se mostram custo-efetivos e apresentam um

impacto orçamentário significativo para os sistemas de saúde. Nesse contexto, o financiamento e o acesso do paciente aos medicamentos para doenças raras normalmente são limitados. (7)

Essas dificuldades e lacunas podem ser sanadas por meio de métodos alternativos que visam: (1) gerar evidências adicionais sobre o valor terapêutico das tecnologias; ou (2) limitar o impacto financeiro, podendo dividir o financiamento do tratamento entre o sistema de saúde e o fabricante. O compartilhamento de risco, ou *risk sharing*, é uma das medidas mais comumente utilizadas para a entrada gerenciada ou condicional de um medicamento, principalmente em países com sistemas universais de saúde. (8)

Segundo o HTAi (*Health Technology Assessment International*), o compartilhamento de risco é definido como “um acordo entre o produtor/fabricante e o pagador/prestador que permite o acesso (cobertura/coparticipação) a uma tecnologia em saúde mediante determinadas condições. Estes acordos poderão usar uma variedade de mecanismos para endereçar a incerteza sobre a performance de tecnologias ou para gerir a adoção de tecnologias de forma a maximizar o seu uso efetivo ou a limitar o seu impacto orçamental”. (8)

Nesse universo de alta complexidade das doenças raras, é necessário ampliar as discussões e o entendimento em torno de modelos de compartilhamento de risco, seja para preencher lacunas no que tange à efetividade do tratamento, seja para minimizar custos e expandir o acesso às inovações. Sendo assim, esta revisão se torna relevante e tem como questão norteadora: “O que a literatura científica apresenta sobre a implementação de modelos de compartilhamento de risco (*risk sharing*) no acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil e no mundo?”.

O presente trabalho tem como objetivo identificar as barreiras de acesso ao tratamento para as doenças raras, mapear os tipos de modelos de compartilhamento de risco existentes e, em seguida, discutir os aprendizados e a importância desses modelos na expansão do acesso ao tratamento de doenças raras.

Metodologia

1. Tema de pesquisa

A metodologia utilizada no estudo é uma revisão integrativa da literatura em torno da pergunta de pesquisa que visa debater sobre a implementação de modelos de compartilhamento de risco como uma estratégia de ampliação no acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil e no mundo.

2. Estratégia de busca

Para a revisão da literatura, foram escolhidas quatro bases de dados: BVS - Biblioteca Virtual em Saúde (<https://bvsalud.org/>); Embase (<http://embase.com/>); Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); e Scopus (<https://www.scopus.com/>).

Com base na pergunta de pesquisa e no objetivo do estudo, foram identificados pólos orientadores e selecionados descritores, através da plataforma Descritores em Ciência da Saúde (<http://decs.bvs.br/>), como palavras-chave para a busca sistematizada na literatura. Os pólos foram definidos em: 1) Fenômeno: Modelos de compartilhamento de risco; 2) População: Doenças Raras; 3) Contexto: Acesso ao tratamento. Os pólos e os respectivos descritores utilizados são expostos no Quadro 1:

Quadro 1: Descrição dos pólos e descritores.

FENÔMENO: MODELOS DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO			
Participação no Risco Financeiro		Financial Risk Sharing	Prorrato de Riesgo Financiero
Financiamento da saúde		Healthcare Financing	Financiación de la Atención de la Salud
Custos de Medicamentos		Drug costs	Costos de los Medicamentos
Reembolso de incentivo		Reimbursement, Incentive/ Incentive Reimbursement	Reembolso de Incentivo
Pagamento baseado em performance		Pay for performance	Pago por rendimiento
Avaliação de resultados em cuidado de saúde		Outcome Health Care	Assessment, Evaluación de Resultado en la Atención de Salud

Avaliação de Resultados da Assistência ao Paciente	Patient Outcome Assessment	Evaluación del Resultado de la Atención al Paciente
POPULAÇÃO: DOENÇAS RARAS		
Doenças raras	Rare diseases / Rare disease	Enfermedades Raras
Medicamentos para Doenças Raras	Drugs for Rare Diseases	Medicamentos para Enfermedades Raras
Tecnologia de Alto Custo	High-cost technology / technology, high-cost	Tecnología de Alto Costo
Medicamento Órfão	Orphan drug	Medicamento para Enfermedades Huérfanas
Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care	Medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos
Doenças órfãs	Orphan diseases / Orphan Disease	Enfermedades Huérfanas
CONTEXTO: ACESSO AO TRATAMENTO		
Acesso aos Serviços de Saúde	Health Services Accessibility	Accesibilidad a los Servicios de Salud
Acesso a Medicamentos	Access to Medicines	Acceso a Medicamentos
Acesso a Novas tecnologias	Access to New Technologies	Acceso a Nuevas Tecnologías
Acesso a Medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde	Access to Essential Medicines and Health Technologies	Acceso a Medicamentos Esenciales y Tecnologías Sanitarias
Acesso ao Tratamento	Access to Treatment	Acceso al Tratamiento

Através dos descritores em inglês, foram construídas as sintaxes de pesquisa para cada uma das bases de dados, de maneira ampla e sistematizada. Para cada base, os descritores foram testados individualmente e, em seguida, através do operador booleano

‘OR’, foram unidos com base em cada pólo. Por fim, os pólos foram unidos para a sintaxe final através do operador booleano ‘AND’. A sintaxe final utilizada e os resultados de cada base de dados são detalhados no Quadro 2. As buscas foram realizadas no mês de fevereiro de 2023.

Quadro 2: Sintaxe final da pesquisa nas bases de dados.

Base de Dados	Sintaxe final	Resultados
BVS Biblioteca Virtual Saúde	- em <i>("financial risk sharing" OR "healthcare financing" OR "pay for performance" OR "outcome assessment, health care" OR "drug cost" OR "patient outcome assessment" OR "reimbursement, incentive") AND ("Health Services Accessibility" OR "Access to Essential Medicines and Health Technologies" OR "Access to Treatment" OR "Access to New Technologies" OR "Access to Medicines") AND ("Rare disease" OR "Drugs for rare diseases" OR "High-cost technology" OR "Orphan drug" OR "Orphan disease" OR "Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care")</i>	34 publicações
Embase	<i>('financial risk sharing' OR 'healthcare financing'/exp OR 'healthcare financing' OR 'pay for performance'/exp OR 'pay for performance' OR 'outcome assessment'/exp OR 'outcome assessment' OR 'drug cost'/exp OR 'drug cost' OR 'reimbursement'/exp OR 'reimbursement') AND ('health services accessibility'/exp OR 'health services accessibility' OR 'access to essential medicines and health technologies' OR 'access to treatment' OR 'access to new technologies' OR 'access to medicines') AND ('rare disease'/exp OR 'rare disease' OR 'drugs for rare diseases' OR 'high-cost technology'/exp OR 'high-cost technology' OR 'orphan drug'/exp OR 'orphan drug' OR 'orphan disease'/exp OR 'orphan disease' OR 'drugs from the specialized component of pharmaceutical care')</i>	248 publicações
Pubmed	<i>((financial risk sharing) OR (healthcare financing) OR (pay for performance) OR (Outcome Assessment, Health Care)</i>	965 publicações

	<i>OR (drug cost) OR (Patient Outcome Assessment) OR (Reimbursement, Incentive)) AND ((Health Services Accessibility) OR (Access to Essential Medicines and Health Technologies) OR (Access to Treatment) OR (Access to New Technologies) OR (Access to Medicines)) AND ((rare disease) OR (drugs for rare diseases) OR (High-cost technology) OR (Orphan drug) OR (Orphan disease) OR (drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care))</i>	
Scopus	<i>("financial risk sharing" OR "healthcare financing" OR "pay for performance" OR "outcome assessment, health care" OR "drug cost" OR "patient outcome assessment" OR "reimbursement, incentive") AND ("Health Services Accessibility" OR "Access to Essential Medicines and Health Technologies" OR "Access to Treatment" OR "Access to New Technologies" OR "Access to Medicines") AND ("Rare disease" OR "Drugs for rare diseases" OR "High-cost technology" OR "Orphan drug" OR "Orphan disease" OR "Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care")</i>	67 publicações

A escolha por utilizar quatro bases de dados e os descritores de forma abrangente e não restrita deu-se pela complexidade do tema e a fim de garantir a amplitude necessária.

3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos artigos científicos foram: publicações em português, inglês ou espanhol; artigos científicos que contemplem o tema e agreguem à pergunta de investigação e textos completos disponíveis.

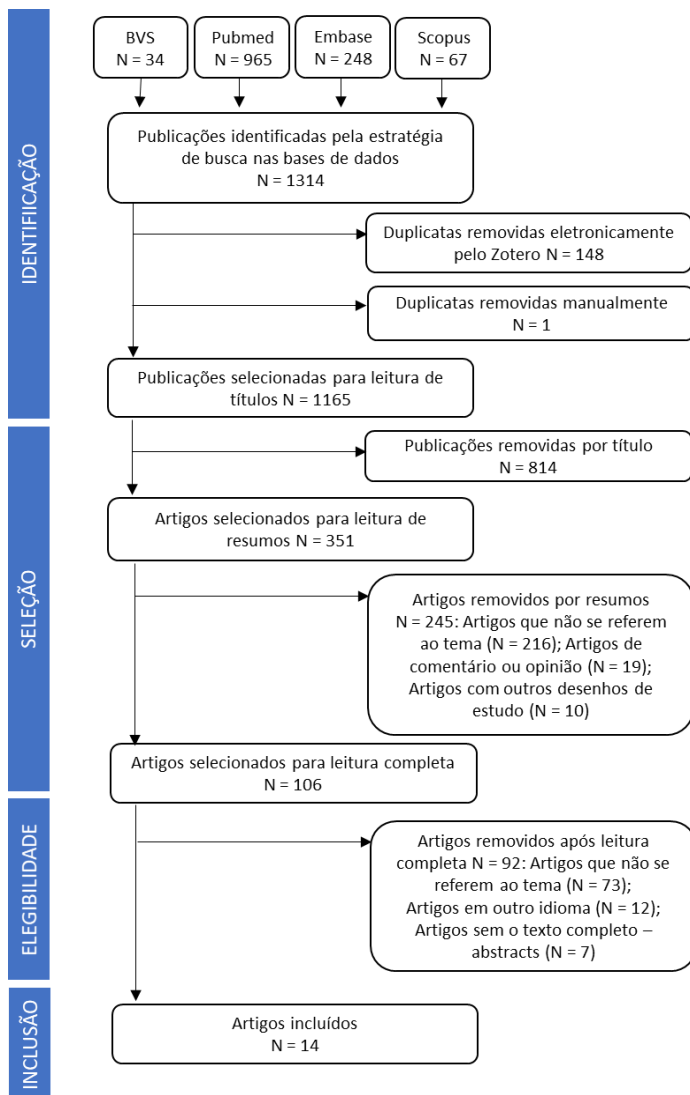
Foram excluídos livros, documentos, teses, anais de congresso; artigos que não se referiam ao tema proposto de análise ou que não abordaram doenças raras e/ou medicamentos órfãos; ensaios pré-clínicos ou clínicos de fases 1, 2 ou 3; estudos de preferências de pacientes ou análise multicritério, como *Multiple-Criteria Decision Analysis* (MCDA); e artigos de comentários, opiniões ou reportagens.

4. Resultados das buscas

Após as buscas realizadas, foram identificadas 1.314 publicações, que foram importadas para o programa Zotero (<https://www.zotero.org/>). Através do programa, foram excluídas 148 duplicatas eletronicamente e, em seguida, 1 manualmente. Das 1.165 publicações restantes, 814 foram excluídas através da leitura do título. 351 publicações foram selecionadas para leitura dos resumos e 245 foram removidas nesta etapa. Os principais motivos se deram por: artigos que não se referiam ao tema (N = 216); artigos de comentário ou opinião (N = 19); e artigos com desenhos de estudos que não se adequem aos critérios de inclusão/exclusão (N = 10). Foram selecionadas 106 publicações para leitura completa, das quais foram retiradas 92 devido aos motivos, como: artigos que não se referiam ao tema (N = 73); artigos em outro idioma que não português, inglês ou espanhol (N = 12); e artigos que não possuíam os textos completos, apenas publicados em forma de abstract (N = 7). O resultado foi a inclusão de 14 publicações que contribuíram para o tema da revisão.

O processo de identificação até inclusão dos artigos pode ser verificado no Fluxograma PRISMA, apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma PRISMA.



5. Categorização

Os artigos incluídos foram categorizados e sintetizados para análise por meio dos seguintes atributos: autores e ano de publicação; desenho de estudo; países analisados; sistema de saúde; base de dados utilizada; área terapêutica ou a terapia medicamentosa em análise; principais barreiras para o acesso aos tratamentos em questão; e os modelos de compartilhamento de risco utilizados.

6. Disponibilização de Dados

Os dados da pesquisa foram disponibilizados em repositório de dados abertos, podendo ser acessada através do site: <https://drive.google.com/drive/folders/1rPUep68KWeKCYSv96DJe71D4L4jEKzpG?usp=sharing>.

7. Avaliação de Qualidade

Para garantir a qualidade do presente artigo, foi utilizado o “PROCEDIMENTO TÉCNICO DE METODOLOGIA DE PESQUISA - Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa” (28) como ferramenta de apoio na elaboração.

Resultados

Através dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 14 artigos para integrarem a presente revisão. O Quadro 3 traz a lista completa por autor, ano, título e revista publicada.

Quadro 3: Descrição dos artigos incluídos para análise.

Autor(es)	Ano	Título	Revista
Morel T, et al. (9)	2013	Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries.	Orphanet Journal of Rare Diseases
Gibson SG, Lemmens T. (10)	2014	Niche Markets and Evidence Assessment in Transition: A Critical Review of Proposed Drug Reforms.	Medical Law Review
Gammie T, Lu CY, Babar ZUD. (11)	2015	Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries.	PLOS ONE
Degtiar I. (12)	2017	A review of international coverage and pricing strategies for personalized medicine and orphan drugs.	Health Policy
Bae EY. (13)	2019	Role of Health Technology Assessment in Drug Policies: Korea	Value in Health
Van Wilder P, Pirson M, Dupont A. (14)	2019	Impact of health technology assessment and managed entry schemes on reimbursement decisions of centrally authorised medicinal products in Belgium.	European Journal of Clinical Pharmacology
Atikeler EK, Leufkens HGM, Goettsch W (15)	2020	Access to Medicines in Turkey: Evaluation of the Process of Medicines Brought from Abroad	International Journal of Technology Assessment in Health Care

Biglia LV et al. (16)	2021	Incorporation of Drugs for Rare Diseases in Brazil: Is It Possible to Have Full Access to These Patients?	Ciência & Saúde Coletiva
Blonda A, et al. (17)	2022	Assessing the Value of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy: A Comparative Analysis of Reimbursement Submission and Appraisal in European Countries	Frontiers in Pharmacology
Blonda A, et al. (18)	2022	How Can We Optimize the Value Assessment and Appraisal of Orphan Drugs for Reimbursement Purposes? A Qualitative Interview Study Across European Countries.	Frontiers in Pharmacology
Guarga L, et al. (19)	2022	Implementing Risk-Sharing Arrangements for Innovative Medicines: The Experience in Catalonia (Spain).	Value in Health
Shengnan D, et al. (20)	2022	Using 5 consecutive years of NICE guidance to describe the characteristics and influencing factors on the economic evaluation of orphan oncology drugs.	Frontiers in Public Health
Simoens S, et al. (21)	2022	How to balance valuable innovation with affordable access to medicines in Belgium?	Frontiers in Pharmacology
Iglesias-López C, et al. (22)	2023	Financing and Reimbursement of Approved Advanced Therapies in Several European Countries.	Value in Health

Em seguida, todos os artigos selecionados para compor o resultado do estudo foram categorizados e sintetizados para análise, presente no Quadro 4.

Quadro 4: Síntese dos artigos incluídos.

Autor(es)/Ano	Desenho de Estudo	País(es)	Sistema de Saúde (Público/Privado)	Base de Dados	Área Terapêutica / Terapia medicamentosa	Barreiras de Acesso	Modelo de Compartilhamento de Risco
<p>Morel T, et al., 2013 (9)</p>	<p>Estudo Retrospectivo</p>	<p>7 países europeus: Bélgica, Inglaterra e País de Gales, França, Alemanha, Itália, Holanda e Suécia</p>	<p>Público e Privado</p>	<p>Sites nacionais de pagadores e repositórios de documentos jurídicos nacionais; estatutos que estabelecem órgãos nacionais de pagamento e documentos que descrevem processos nacionais de acordos de entrada gerenciada; sites de organizações como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ou Orphanet e de registros de ensaios clínicos, como Clinicaltrials.gov. Para preencher as lacunas de dados e validar os dados extraídos, buscou-se a colaboração formal de uma</p>	<p>Medicamentos órfãos</p>	<p>Incerteza sobre o desempenho clínico e econômico dos novos medicamentos órfãos no mundo real (dificuldade de recrutar um número suficiente de pacientes, população geralmente heterogênea, ensaios clínicos com base em desfechos substitutos, sem randomização e inclusão de braços de controle); pouco conhecimento sobre a história natural da doença; custos de tratamento relativamente altos, gerando grande incerteza orçamentária e/ou o risco financeiro caso o</p>	<p>Acordos de entrada gerenciada: (1) esquemas de compartilhamento de riscos baseado em desempenho, que podem ser: a) esquemas de 'reembolso vinculado ao desempenho; ou (b) 'cobertura com desenvolvimento de evidências'; (2) acordos baseados em finanças, que podem adotar: a) perspectiva no nível do paciente; ou b) perspectiva no nível da população</p>

				seleção de pagadores, órgãos Avaliação de Tecnologia em Saúde e seguradoras para organizar entrevistas e solicitar acesso a bancos de dados relacionados ao acordo		tratamento não funcione como o previsto	
Gibson SG, Lemmens T., 2014 (10)	Estudo Descritivo	Reino Unido	Público	Não consta	Terapias de nicho de mercado, focando em doenças raras	Incertezas em relação às evidências clínicas (eficácia/segurança) devido às limitações dos estudos clínicos; e um alto custo por terapia	Acordos de compartilhamento de riscos baseados em desempenho, onde a performance do produto será rastreada em uma população definida em um período específico e a continuação ou nível de reembolso é baseado nos desfechos econômicos e de saúde que foram alcançados. Podem gerenciar a utilização vinculando o reembolso a várias medidas de desempenho: o reembolso pode depender do processo de tomada de decisão

							clínica (por exemplo, apenas os pacientes com teste positivo para um determinado biomarcador serão cobertos); outros esquemas podem se concentrar em pontos clínicos finais ou intermediários para determinar o reembolso ou envolver garantias de resultados em que o fabricante recebe um pagamento menor para pacientes que não respondem à terapia
Gammie T, Lu CY, Babar ZUD., 2015 (11)	Revisão Narrativa	35 países foram incluídos na análise: Austrália, Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, China, República Checa, Dinamarca, Estónia, Finlândia,	Público e Privado	Revisão sistemática da literatura, de 1998 a 2014, em base de dados e jornais (Base de dados: Medline, PubMed, Google Scholar, Springer Links, Scopus e Cochrane Library; Jornais: Health Policy,	Medicamentos órfãos	Altos custos e evidências insuficientes limitam os medicamentos órfãos de atender aos critérios tradicionais de avaliação de tecnologias de saúde, especialmente custo-efetividade	Dois tipos de Contratos de entrada gerenciada: (1) Esquemas baseados em desempenho (2) Arranjos baseados em finanças (diferentes modelos, incluindo limite de custo, limite de utilização e

		<p>França, Alemanha, Grécia, Hungria, Índia, Irlanda, Israel, Itália, Japão, Letônia, Macedônia, Polônia, Portugal, Romênia, Sérvia, Singapura, Eslováquia, Espanha, Suíça, Suécia, Holanda, Taiwan, Turquia, Reino Unido, Estados Unidos</p>		<p>Pharmacoeconomics, Orphan Drugs: Research e Orphanet Journal of Rare Diseases)</p>			<p>iniciação gratuita e/ou com desconto)</p>
<p>Degtiar I., 2017 (12)</p>	<p>Revisão Narrativa</p>	<p>42 países incluídos na análise: EUA, Austrália, Canadá, 27 Estados-Membros da União Europeia, Noruega, Islândia, Suíça, Israel, Filipinas, Singapura,</p>	<p>Público e Privado</p>	<p>Revisão sistemática da literatura nas bases de dados: PubMed, Health Policy Reference Center e EconLit; e busca na literatura cinzenta através do Google Scholar e revisão de referências, até fevereiro de 2017</p>	<p>Medicina personalizada e medicamentos órfãos</p>	<p>Incertezas em relação à eficácia e segurança e frequentemente preços altos</p>	<p>Acordos de entrada gerenciada com registros nacionais de resultados</p>

		Malásia, Indonésia, Vietnã, Tailândia, Taiwan e Coreia do Sul					
Bae EY, 2019 (13)	Estudo Descritivo	Coréia	Público	Não consta	Doenças graves que ameaçam a vida, como câncer e doenças raras	Alto custo de tratamento e incertezas do efeito do tratamento	Existem quatro tipos de risk sharing na Coréia: reembolso da diferença entre o preço listado e o preço contratado; mistura de tratamentos condicionais com base na resposta e no reembolso; limite global de gastos; e limite de gastos por paciente.
Van Wilder P, Pirson M, Dupont A., 2019 (14)	Estudo Retrospectivo	Bélgica	Público e Privado	Banco de dados administrativo do Instituto Nacional para Seguro de Saúde e Invalidez, de 2010 a 2015	Medicamentos inovadores: órfãos e produtos “classe 1”, considerados como produtos com valor terapêutico agregado em comparação com as alternativas disponíveis (ex.	Despesas crescentes nos planos de saúde (aumento anual de cerca de 25 milhões de euros); medicamentos com preços altos; eficácia relativa e/ou incertezas de custo- efetividade; baixa disposição a pagar pelos planos de saúde	Esquemas de entrada gerenciada

					melhor eficácia, menor toxicidade)		
Atikeler EK, Leufkens HGM, Goettsch W, 2020 (15)	Estudo Descritivo	Turquia	Público	Documentos públicos sobre legislações de reembolso da Instituição de Segurança Social (SSI), a diretriz sobre o sistema “Medicamentos trazidos do exterior” (MBFA), a lista de reembolso de SSI e a lista de MBFA publicada pelo Ministério da Saúde	Medicamentos trazidos do exterior, incluindo medicamentos órfãos	Preços muito altos para medicamentos órfãos	Acordos de acesso alternativos
Biglia LV et al., 2021 (16)	Estudo Descritivo e Exploratório	Brasil em comparação com Reino Unido, França, Canadá e Austrália	Público	Documentos públicos de solicitações de incorporação de medicamentos enviadas à CONTEC e suas recomendações ao SUS, através do site. Para a comparação com agências internacionais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS), foram utilizadas as bases de dados PubMed e SciELO, além dos sites das agências.	Medicamentos para doenças raras	Escassez de evidências científicas adequadas e alto custo dos tratamentos	Compartilhamento de risco

<p>Blonda A, et al., 2022 (17)</p>	<p>Estudo de Casos</p>	<p>Bélgica, Canadá, França, Inglaterra e País de Gales, Alemanha, Itália, Irlanda, Escócia, Suécia, Holanda e Estados Unidos</p>	<p>Público e Privado</p>	<p>Reportes públicos de avaliação e/ou de ATS das agências de reembolso e ATS dos países analisados. Pesquisas adicionais foram feitas na literatura, através do Google Scholar ou PubMed, identificando publicações revisadas por pares ou literatura cinzenta</p>	<p>Nusinersena para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal</p>	<p>Alto custo de tratamento</p>	<p>Acordos de Entrada Gerenciada baseado em finanças, quando relacionado a um preço com desconto, e/ou baseado em desfecho, em que dados adicionais sobre eficácia do medicamento no mundo real serão coleados</p>
<p>Blonda A, et al., 2022 (18)</p>	<p>Estudo Qualitativo</p>	<p>Bélgica, País de Gales, Lituânia, Eslovênia, Bulgária, Estônia, Irlanda, Itália, Croácia, Malta, Áustria, Polônia, Romênia, Escócia, Eslováquia, Espanha, República Tcheca, Suécia, Bósnia e Herzegovina</p>	<p>Público e Privado</p>	<p>Dados primários de pesquisas e entrevistas com 22 experts (acadêmicos, membros de agências de reembolso ou autoridades de saúde, ou membros de instituições reguladoras ou de saúde/seguro social) de 19 países. Foi adotada uma abordagem da Grounded Theory, que permite derivar teorias dos dados, e foram analisadas segundo o método QUAGOL, apoiado</p>	<p>Medicamentos para Doenças Órfãs</p>	<p>Medicamentos a preços crescentes e incertezas referente à custo-efetividade</p>	<p>Acordos de entrada gerenciada que permitem um reembolso temporário no fornecimento de uma redução de preço (com base financeira) ou na condição de que dados adicionais sobre a eficácia no mundo real sejam coletados em um registro (com base em resultados ou desempenho)</p>

				no software de análise de dados qualitativos Nvivo			
Guarga L, et al., 2022 (19)	Estudo Retrospectivo	Catalunha, Espanha	Público	Registros centrais da Catalunha - Registro de pacientes e tratamentos de medicina hospitalar e dispensação ambulatorial, para as informações relacionadas aos resultados em saúde; e a Aplicação de Serviços em Saúde para dados sobre despesas com medicamentos	Medicamentos inovadoras em: Doenças raras, oncohematologia e neurologia	Incertezas sobre eficácia, custo-efetividade/ou impacto orçamentário	Reembolsos vinculados ao desempenho e acordos de compartilhamento de custos
Shengnan D, et al., 2022 (20)	Estudo Retrospectivo	Reino Unido	Público	Orientações publicadas no site do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2016 a 2020; Orientações sobre medicamentos do Programa Tecnologias Altamente Especializadas (Highly Specialized Technologies - HST); Orientações de Avaliação de Tecnologia (Technology Appraisal	Medicamentos oncológicos órfãos	Alto custo do tratamento; população pequena nos estudos; e incerteza no que tange às evidências clínicas dos medicamentos oncológicos órfãos	Acordos de acesso gerenciado

				Guidance - TAG) no site do NICE; Relatórios públicos europeus de avaliação de medicina humana na página da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)			
Simoens S, et al., 2022 (21)	Revisão Narrativa	Bélgica	Público e Privado	Revisão da literatura, literatura cinzenta (documentos de políticas e relatórios de agências de consultoria) e pesquisas exploratórias	Medicamentos inovadores, incluindo medicamentos órfãos	Falta de identificação das necessidades médicas não atendidas em todas as áreas terapêuticas; limitações das evidências clínicas disponíveis (eficácia e segurança a longo prazo); alto impacto orçamentário	Acordos de entrada gerenciada
Iglesias-López C, et al., 2023 (22)	Estudo Retrospectivo	8 países da União Europeia (UE8): Irlanda, Inglaterra e País de Gales, Escócia, Holanda, França, Alemanha, Espanha e Itália	Público	Relatórios de Autoridades Nacionais de Saúde, como avaliações de tecnologias de saúde e outros relatórios nacionais oficiais; e literatura cinzenta: pesquisa aberta e revistas sem revisão por pares	20 medicamentos de terapia avançada foram analisados, sendo 15 com a designação de "medicamento órfão"	Incerteza na custo-efetividade dos medicamentos (altos custos e incertezas em relação às evidências clínicas)	Contratos de entrada gerenciada e pagamento baseado em resultados

ATS: Avaliação de Tecnologia em Saúde; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; EMA: Agência Europeia de Medicamentos; SUS: Sistema Único de Saúde

Pode-se perceber que o tema ainda é recente e está em constante discussão. O artigo incluído mais antigo é do ano de 2013 e o mais recente de 2023. Entre os 14 artigos incluídos, 5 eram estudos retrospectivos, 4 descritivos, 3 revisões narrativas, 1 estudo qualitativo e 1 estudo de caso, sendo que abordaram a perspectiva de diversos países, englobando países da Europa, Américas, Ásia e Oceania. Devido à diversidade de países incluídos, pode-se observar a perspectiva de sistemas de saúde tanto público quanto privado em 7 artigos; enquanto os outros 7 foram focados apenas no sistema público de saúde.

Para a busca de informações sobre os modelos de compartilhamento de risco, os estudos utilizaram diversos tipos de bases de dados para coleta. Dos 14 incluídos, apenas dois artigos não descreveram a base utilizada, ambos estudos descritivos. As 3 revisões narrativas utilizaram a busca sistemática da literatura; o estudo qualitativo utilizou dados primários de pesquisas e entrevistas com experts; um dos estudos retrospectivos utilizou registros centrais de pacientes e dados sobre despesas da Catalunha; e os demais utilizaram fontes públicas como sites nacionais de pagadores e repositórios de documentos e reportes nacionais.

A maioria dos artigos abordaram as doenças raras e medicamentos órfãos de forma ampla e generalizada, apenas um sendo descrito a nível de medicamento, o medicamento nursinersena para Atrofia Muscular Espinhal. Sobre as barreiras de acesso, os 14 artigos trouxeram como principais o alto custo de tratamento, gerando um alto impacto orçamentário para o sistema; e a incerteza em relação às evidências clínicas dos medicamentos.

Os artigos trouxeram os modelos de compartilhamento de risco de forma diferente, sendo que 6 definiram de forma ampla como “acordos de entrada/acesso gerenciada/o”, um focou apenas no compartilhamento de risco baseado em desempenho; e os outros 7 diferenciaram entre acordos baseado em finanças e desempenho. Entre estes, 4 ainda definiram subtipos de acordos.

Discussão

Os modelos de compartilhamento de risco (*risk sharing*) aparecem na literatura sob diversos termos, como acordos de entrada gerenciada, acordos de acesso gerenciado,

acordos de acesso alternativo, esquemas de entrada condicional, entre outros. De forma geral, esses modelos são medidas alternativas que visam dividir as incertezas da incorporação de um novo tratamento entre o fabricante e o sistema de saúde. Em outras palavras, são desenhados para enfrentar as atuais barreiras do acesso ao tratamento.

As duas principais barreiras no acesso ao tratamento, apresentadas em consonância entre todos os autores, são o fator monetário do tratamento, em um cenário de restrição orçamentária; e as incertezas em relação às evidências científicas aplicadas no mundo real, ou seja, a incerteza quanto a equivalência entre o preço do medicamento e seu valor terapêutico na prática clínica (23).

Os tratamentos para doenças de alta complexidade, como as doenças raras, geralmente trazem um impacto orçamentário substancial para o sistema de saúde. Muitas vezes os medicamentos para doenças raras são únicos para o tratamento de determinada patologia, considerados como drogas órfãs, e apresentam-se com valores exorbitantes no mercado. Somado a este cenário, por se tratar de doenças com baixa prevalência, normalmente observa-se evidências escassas e muitas vezes imaturas sobre os resultados clínicos da tecnologia (23), devido à dificuldade de recrutar um número adequado de pacientes, ensaios clínicos com desfechos substitutos, sem randomização e braço controle, devido a questões de ética, e que acabam deixando lacunas quanto à efetividade do medicamento comprovadas no mundo real e à longo prazo. (6,9)

Em um processo padrão de ATS, que utilizam a busca de evidências clínicas disponíveis somadas a uma análise econômica, os medicamentos órfãos geralmente não se mostram custo-efetivos e apresentam um impacto orçamentário significativo para os sistemas de saúde. (7) Em uma análise exploratória realizada das solicitações de incorporações de medicamentos para doenças raras para a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), 46,7% das tecnologias não incorporadas foram justificadas por: ausência de evidência clínica, tecnologias não custo-efetivas e modestos benefícios que não justificavam o preço. (16)

Nesse contexto, o financiamento e o acesso do paciente aos medicamentos para doenças raras normalmente são limitados. (7) Devido à complexidade do cenário, geralmente os tratamentos para doenças raras são os principais alvos dos acordos de compartilhamento de risco.

Essa parceria entre a indústria farmacêutica (fabricante) e o sistema de saúde pode ser encontrada em diversos países. Na presente revisão, foram encontrados artigos que discutem os modelos de compartilhamento de risco em países da Europa, Américas, Ásia e Oceania. Mesmo considerando as enormes diferenças econômicas entre os países, o desafio de prover o acesso a tecnologias e o manejo dos recursos financeiros para a saúde é comum para muitos. (24)

A adoção dos modelos de *risk sharing* pelos países aparece de forma crescente na literatura, porém de forma heterogênea, tanto nos procedimentos adotados, quanto em classificação ou nomenclatura utilizada. É, portanto, considerada uma tendência internacional em constante expansão e ainda pendente de análises mais aprofundadas. (23)

Os modelos de compartilhamento de risco geralmente são divididos em dois grandes grupos de acordo com seu objetivo: (I) modelos com base financeira, que visam limitar o impacto orçamentário; e (II) modelos com base em desempenho, que visam analisar evidências de mundo real sobre o valor terapêutico das tecnologias. O mapeamento dos tipos de modelos existentes e discussão dos exemplos de implementação estão descritos a seguir:

I- MODELOS COM BASE FINANCEIRA

Os modelos de compartilhamento de risco com base financeira têm como principal objetivo limitar o impacto orçamentário ao incorporar uma nova tecnologia.

Morel T e colaboradores analisaram 42 acordos de compartilhamento de risco em 7 países europeus, sendo 19 classificados como acordos de base financeira. Países como a Bélgica (com 4 acordos) e a Inglaterra/País de Gales (com 8 acordos) apresentaram apenas acordos financeiros, em diferentes perspectivas. A Itália, sendo o país que apresentou o maior número de compartilhamento de riscos, com 15, utilizou diferentes acordos baseados em finanças e desempenho. Os acordos baseados em finanças, segundo os autores, podem adotar uma perspectiva no nível do paciente ou da população. No nível do paciente, pode ser: limitação de custos (custo máximo por tratamento); limitação de utilização (número total de doses ou ciclos); ou início de tratamento gratuito ou com desconto. Já no nível da população, pode ser um simples desconto para todos os pacientes elegíveis; acordos de preço-volume “sem limite”, ou seja, um preço é estipulado com base no volume esperado, diminuindo caso o volume seja ultrapassado; ou “com limite”,

quando há um limite no volume adquirido. Caso o volume seja ultrapassado, o fabricante deverá arcar com o excedente. (9)

Em acordo, Gammie T e colaboradores trazem a presença de uma variedade de formas para esses esquemas em alguns países, incluindo limite de custo, limite de utilização e iniciação gratuita e/ou com desconto. (11)

Na Coreia do Sul, segundo Bae EY, o governo implementou medidas para expandir o acesso aos tratamentos, incluindo o *risk sharing*, com a finalidade de reduzir o preço efetivo. Entre as possibilidades, destaca-se o modelo em que a indústria farmacêutica restitui a diferença entre o preço lista e o preço considerado custo-efetivo, ou que pague o custo do medicamento de não respondedores. Segundo o artigo, até 2017, a maioria dos medicamentos foram reembolsados pela diferença do preço. (13)

Na Turquia, os acordos são geralmente focados em preço, mas também podem focar na geração de evidências. Entre os modelos baseados em finanças, eles podem ser por meio de descontos adicionais, descontos confidenciais, retorno ou preço baseado em volume. No entanto, o país não possui uma agência de ATS nem legislações específicas para doenças raras. (15)

Alguns artigos trouxeram, além de mecanismos teóricos, alguns exemplos práticos de implementação de modelos de compartilhamento de risco com base financeira.

Guarga L e colaboradores analisaram 15 acordos no sistema de saúde da Catalunha, dos quais três eram para doenças raras (gastroenterologia, nefrologia e respiratória) e baseados em compartilhamento de custos. A incerteza a ser endereçada para a gastroenterologia e nefrologia foi relacionada ao número de pacientes e impacto orçamentário e o acordo baseou-se em um limite orçamentário por ano. Para a doença respiratória, o impacto orçamentário foi relacionado ao número de pacientes fora das recomendações dos critérios clínicos, sendo o acordo baseado na seleção do subgrupo de paciente e um acordo de preço por volume por ano. (19)

O único artigo que abordou especificamente sobre um medicamento, detalhou o acordo da Bélgica para a inclusão de nursinersena para Atrofia Muscular Espinhal. A parte financeira do acordo foi baseada em uma redução de preço e um “limite absoluto”, a fim de gerenciar as incertezas em torno do número total de pacientes elegíveis. Além

disso, foi definido que o sistema de saúde não reembolsaria os custos de não-respondedores ou qualquer custo extra durante o primeiro ano dos pacientes iniciados. (17)

II- MODELOS COM BASE EM DESEMPENHO

Os modelos de compartilhamento de risco com base em desempenho, por sua vez, visam contornar as incertezas no que tange as evidências científicas do medicamento e/ou seus desfechos no mundo real. Para isso, são estabelecidos mecanismos para gerar evidências adicionais sobre o valor terapêutico da tecnologia, a fim de entender se a tecnologia deverá ser reembolsada.

No estudo de Morel e colaboradores, dos 42 acordos analisados, 23 correspondem a acordos de compartilhamento de riscos baseados em desempenho. Países como Holanda e Suécia aplicaram somente acordos baseados em desempenho, 10 e 5 acordos respectivamente, com a cobertura condicionada ao desenvolvimento de evidências adicionais. Segundo os autores, essa vertente pode ser dividida em duas categorias: (a) reembolso vinculado ao desempenho: o desempenho do medicamento ao nível do paciente é vinculado ao pagamento da tecnologia; ou (b) reembolso com desenvolvimento de evidências: a decisão do reembolso é realizada após a coleta de evidências adicionais em nível populacional. (9)

Na categoria “reembolso vinculado ao desempenho”, o pagamento pode ser vinculado a determinados critérios de elegibilidade para um tratamento, como por exemplo, direcionado aos pacientes que tenham determinado resultado de um teste genético; ou medindo os desfechos intermediários ou clínicos, ou seja, o pagamento ocorrerá apenas para respondedores, ou o fabricante devolve o pagamento para não respondedores, ou ainda uma continuação condicional, para aqueles que atingem um marco intermediário do tratamento. (9)

Já na categoria “reembolso com desenvolvimento de evidências”, existem modelos que reembolsam o medicamento apenas para aqueles pacientes que já estão em pesquisa, ou reembolsam para todos os novos pacientes que podem participar da pesquisa. (9)

O estudo de Gibson SG e Lemmens T discute sobre os compartilhamentos de risco baseados em desempenho no Reino Unido. Mais de 100 esquemas já foram ou estão sendo realizados em diversas jurisdições e são vinculados a diferentes medidas de desempenho, como por exemplo através de uma decisão clínica para subgrupos; outros esquemas podem se concentrar em pontos clínicos finais ou intermediários para determinar o reembolso e/ou envolver garantias de resultados em que o fabricante recebe um pagamento menor para pacientes que não responderam à terapia. (10)

Ainda na perspectiva do Reino Unido, o estudo de Shengnan D e colaboradores analisou trinta orientações de medicamentos oncológicos órfãos realizadas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e todos os medicamentos tiveram pelo menos um tipo de acordo, sendo que 70% utilizaram um "esquema de acesso ao paciente", que se define em um simples desconto; 6,7% utilizaram um acordo comercial de acesso; e 23,3% utilizaram acordo de acesso gerenciado, que incluem um contrato de coleta de dados mais um desconto simples. Os medicamentos foram financiados por um tempo limitado de até 2 anos, durante os quais foram mantidos de acordo com: (a) os resultados que precisam ser coletados para abordar a incerteza nas principais áreas clínicas; e (b) o custo do medicamento no acordo. Em seguida, os medicamentos passam por uma rápida reconsideração para decidir se é recomendado para uso no sistema de saúde. (20)

Degtiar I cita em seu artigo que as drogas órfãs geralmente recebem um cuidado especial, mesmo que, muitas vezes, com evidências insuficientes. Globalmente, há um aumento significativo de acordos de entrada gerenciada para mitigar o risco da ausência de evidências robustas. Na Austrália, por exemplo, empresas estão pagando para estabelecer registros nacionais a fim de validar as incertezas dos desfechos e o preço do medicamento é reduzido quando os desfechos não atingem as expectativas. (12)

Em países como Holanda, Espanha e Itália, o pagamento baseado em resultados é mais frequente, sendo vinculado à obtenção dos desfechos clínicos pré-determinados. Apesar de amplamente utilizadas, observa-se que as estratégias são aplicadas de forma heterogênea entre os países, mesmo que para o mesmo tratamento. (22)

O estudo sobre nusinersena para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal explora também exemplos de países que realizaram o reembolso baseado em desempenho. Na Holanda e na Bélgica, os acordos foram baseados em finanças e resultados. Na parte de resultados da Bélgica, foi definido que eles não reembolsariam os

custos de não-respondedores. Já na Inglaterra e no País de Gales, foi feito um acordo de desconto combinado com uma cobertura condicionada ao desenvolvimento de evidências. Depois de finalizado o acordo, o NICE recomendou o medicamento nas mesmas condições e especificidades estabelecidas no acordo. (17)

Apesar de discutido em categorias separadas, muitos dos artigos abordaram sobre os modelos de compartilhamento de risco, tanto baseado em finanças quanto baseado em desempenho, de forma conjunta, e muitos países aplicam os dois mecanismos em um mesmo acordo. No estudo de Blonda A e colaboradores, os autores afirmam a importância do uso desse mecanismo para além de uma simples forma de contenção de custos em curto prazo, mas sugerem que o acordo foque em esquemas baseados em desfecho ou que combine as duas alternativas. (18)

Ainda, pode-se notar uma falta de dados disponíveis sobre os modelos já implementados em muitos países, como França e Alemanha (9), e ausência de políticas para medicamentos órfãos e doenças raras, como na China e Índia (11). O estudo realizado com a perspectiva do cenário brasileiro ainda afirma que apenas a Inglaterra e o Brasil informam estar dispostos a contratos inovadores de compartilhamento de risco com os fabricantes. França, Austrália e Canadá não reportavam abertamente a possibilidade. (16)

No cenário do sistema de saúde brasileiro, o Ministério da Saúde divulgou, em 2019, o primeiro acordo de compartilhamento de risco para a incorporação do medicamento nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal tipos II e III. (25) De acordo com a Portaria nº 1.297 de junho de 2019, o acordo visava promover o equilíbrio entre a disponibilização da tecnologia, o custo e a coleta de evidências adicionais da tecnologia no mundo real, para, assim, possibilitar a reavaliação da incorporação. O acordo contemplou a redução de preço, critérios de elegibilidade dos subgrupos, definição dos desfechos de saúde esperados e parâmetros de efetividade clínica, periodicidade de avaliação, critérios de interrupção caso não atinja os desfechos esperados e número máximo de pacientes por ano (caso excedido, o fabricante arcaria com os custos). (26)

No entanto, no final de 2020, tornou-se público que o acordo de compartilhamento de riscos não tinha chegado aos termos adequados, tendo sido encerrado antes mesmo da implementação. Após uma nova submissão para a Conitec, foi definido pela incorporação do medicamento para o tipo II da doença, mas não o tipo III. Além da ausência de regras

contratuais específicas para essa modalidade de aquisição, a Portaria não apresentou cláusulas de desempenho, como, por exemplo, as obrigações específicas das partes, o valor mínimo e máximo do medicamento e a manutenção do compartilhamento de risco em caso de judicialização. Isso demonstrou a ausência de regulamentações específicas para essa modalidade de aquisição no Brasil. (27)

No fim de 2022, o Ministério da Saúde divulgou um compromisso para a elaboração de um novo acordo de compartilhamento de risco para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal, agora para o medicamento onasemnogene abeparvovec, uma terapia gênica precificada em R\$ 6,5 milhões. Devido à incerteza dos benefícios clínicos e de segurança a longo prazo, assim como do impacto orçamentário para o sistema de saúde, a Conitec aprovou a incorporação mediante um acordo de acesso gerenciado. O acordo prevê pagamentos parcelados e atrelados à performance do medicamento. O prazo de 180 dias para disponibilização no SUS já venceu e a terapia ainda não se encontra disponível para os pacientes. O Brasil ainda enfrenta importantes desafios para que novos acordos possam vigorar no sistema público de saúde. (29)

De uma forma geral, a implementação dos modelos de compartilhamento de risco tem como principal objetivo expandir o acesso ao tratamento das doenças raras e, ao mesmo tempo, mitigar os possíveis riscos envolvidos neste processo de reembolso. Os artigos incluídos na análise, em consonância entre si, apontam que muitos medicamentos para doenças raras não seriam disponibilizados aos pacientes se não houvesse um mecanismo de entrada gerenciada. (13,14,18)

Van Wilder P e colaboradores reforçam, em seu estudo, que a implementação de um modelo de entrada gerenciada aumentou substancialmente as chances de uma decisão positiva de reembolso na Bélgica. Dentre os medicamentos órfãos que não submeteram uma proposta de modelo de compartilhamento de risco, 53,8% receberam uma recomendação positiva, enquanto entre aqueles que utilizaram de um mecanismo, as aprovações foram para 80%. (14) Na Bélgica, atualmente, mais de 75% dos medicamentos órfãos são reembolsados através de contratos inovadores com base em compartilhamento de risco. Esses modelos geraram economias substanciais para o sistema de saúde, cerca de 38,5% ou € 1,6 bilhão de faturamento bruto em 2019. (21)

Apesar de ainda ser um tema recente, os autores demonstram aprendizados importantes sobre os desafios desta implementação. A falta de experiência e poder de

negociação, a dificuldade de estabelecer desfechos realistas, critérios de retirada caso a medicação não atinja os desfechos acordados e a carga de trabalho extra para a reavaliação ao final do estudo, são alguns dos principais desafios apontados pelos autores. (14,18,21)

Outra questão amplamente discutida nos artigos foi sobre a falta de transparência, devido aos termos de confidencialidade, e a falta de padronização na implementação. As estratégias costumam ser heterogêneas entre os países e até dentro deles, mesmo que para um mesmo medicamento. Isso pode gerar uma ineficiência no compartilhamento de dados e boas práticas, falta de robustez das evidências entre os países e principalmente uma falta de equidade do acesso ao tratamento para doenças raras. (11,12,14,17,18,21,22)

Destaca-se que o presente estudo apresenta algumas limitações. A primeira é referente à falta de padronização dos descritores utilizados para publicações sobre *risk sharing* na literatura científica, o que pode levar à perda de estudos relevantes para a revisão. Existem grupos de trabalho que visam contribuir para tal padronização, como o criado pela ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), mas que excluem o conceito de *risk sharing* baseado em finanças (30). Além disso, por se tratar de um tema recente, ainda há poucos estudos publicados. Quando publicados, muitos não trazem os desfechos dos modelos implementados, por consequência dos termos de confidencialidade, o que torna a discussão sobre aprendizados ainda mais desafiadora.

Considerações Finais

Nesse universo de alta complexidade das doenças raras, é necessário ampliar as discussões e o entendimento em torno de modelos de compartilhamento de risco, seja para preencher lacunas no que tange à efetividade do tratamento, através de modelos com base em desempenho; seja para minimizar custos, por meio de modelos com base financeira. Sugere-se que o uso desses mecanismos seja para além de uma simples forma de contenção de custos em curto prazo, mas sim focado em esquemas combinados que incluam a análise de desfechos do medicamento.

Conclui-se que a implementação de modelos de compartilhamento de risco é uma forma de minimizar as barreiras de impacto financeiro e de incertezas em relação à

efetividade do medicamento, podendo, assim, expandir o acesso aos tratamentos para as doenças raras em todo o mundo.

Pela importância e complexidade do tema, faz-se necessário ampliar a transparência e a troca de experiências entre os países, sendo estes fatores fundamentais para a criação de políticas e diretrizes que tornem o processo mais efetivo na expansão do acesso no Brasil e em todo o mundo.

Financiamento

Este estudo não recebeu nenhum suporte financeiro externo.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Portaria GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014 [Internet]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
2. Bouvy J, Vogler S: Update on 2004 background paper, pricing and reimbursement policies: impacts on innovation: BP 8.3. Geneva: World Health Organisation (WHO); 2013. Ref Type: Report.
3. Radar dos Raros. O atual cenário das doenças raras no Congresso Nacional 2022 [Internet]. Disponível em: <https://muitossomosraros.com.br/wp-content/uploads/2022/03/radar-dos-raros-o-atual-cenario-das-doencas-raras-no-congresso-nacional.pdf>
4. Remuzzi G, Garattini S. Rare diseases: what's next? *Lancet* 2008; 371(9629):1978-1979.
5. Ministério da Saúde. No Dia Mundial das Doenças Raras, Ministério da Saúde reforça importância do diagnóstico precoce [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/fevereiro/no-dia-mundial-das-doencas-raras-ministerio-da-saude-reforca-importancia-do-diagnostico-precoce>.
6. Trajman A. Doenças raras: quem paga qual conta? *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35(9).
7. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007 Jan;23(1):36–42.
8. Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. agosto de 2013;16(5):703–19.

9. Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):198.
10. Gibson SG, Lemmens T. Niche Markets and Evidence Assessment in Transition: A Critical Review of Proposed Drug Reforms. *Medical Law Review*. 2014 Jun;22(2):200–20.
11. Gammie T, Lu CY, Babar ZUD. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. Garattini S, editor. *PLOS ONE*. 2015 Oct 9;10(10):e0140002.
12. Degtiar I. A review of international coverage and pricing strategies for personalized medicine and orphan drugs. *Health Policy*. 2017 Dec 10;121(12):1240–8.
13. Bae EY. Role of Health Technology Assessment in Drug Policies: Korea. *Value in Health Regional Issues*. 2019 May;18:24–9.
14. Van Wilder P, Pirson M, Dupont A. Impact of health technology assessment and managed entry schemes on reimbursement decisions of centrally authorised medicinal products in Belgium. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019 Mar 15;75(7):895–900
15. Atikeler EK, Leufkens HGM (Bert), Goettsch W. Access to medicines in Turkey: Evaluation of the process of medicines brought from abroad. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2020 Nov 24;36(6):585–91
16. Biglia LV, Mendes SJ, Lima T de M, Aguiar PM. Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes? *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021 Nov;26(11):5547–60
17. Blonda A, Barcina Lacosta T, Toumi M, Simoens S. Assessing the Value of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy: A Comparative Analysis of Reimbursement Submission and Appraisal in European Countries. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jan 21;12

18. Blonda A, Denier Y, Huys I, Kawalec P, Simoens S. How Can We Optimize the Value Assessment and Appraisal of Orphan Drugs for Reimbursement Purposes? A Qualitative Interview Study Across European Countries. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jul 19;13.
19. Guarga L, Gasol M, Reyes A, Roig M, Alonso E, Clopés A, et al. Implementing Risk-Sharing Arrangements for Innovative Medicines: The Experience in Catalonia (Spain). *Value in Health*. 2022 May;25(5):803–9.
20. Shengnan D, Zixuan L, Na Z, Weikai Z, Yuanyuan Y, Jiasu L, et al. Using 5 consecutive years of NICE guidance to describe the characteristics and influencing factors on the economic evaluation of orphan oncology drugs. *Frontiers in Public Health*. 2022 Sep 14;10.
21. Simoens S, Abdallah K, Barbier L, Lacosta TB, Blonda A, Car E, et al. How to balance valuable innovation with affordable access to medicines in Belgium? *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Sep 16;13.
22. Iglesias-López C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Financing and Reimbursement of Approved Advanced Therapies in Several European Countries. *Value in Health*. 2023 Jan
23. Hauegen RC. Risk Sharing Agreements: Acordos de Partilha de Risco e o Sistema Público de Saúde no Brasil – Oportunidades e Desafios [Dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia; 2014. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19732/2/Renata_Curi_Hauegen.pdf.
24. Lee B, Bae EY, Bae S, Choi HJ, Son KB, Lee YS, et al. How can we improve patients' access to new drugs under uncertainties?: South Korea's experience with risk sharing arrangements. *BMC Health Serv Res*. 14 de setembro de 2021;21(1):967.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal terão novo medicamento no SUS. [Internet]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45512-pacientes-com-atrofia-muscular-espinhal-terao-novo-medicamento-no-sus>.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.297, de 11 de junho de 2019. Diário Oficial da União, edição 112, seção 1, p.125. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=12/06/2019&jornal=515&pagina=125>.
27. Couto BM. Risk Sharing Agreement: Perspectivas e desafios para sua aplicação no SUS. [Monografia]. Brasília, DF: Instituto Serzedello Corrêa, Escola Superior do Tribunal de Contas da União; 2022. 84 fl.
28. Reis Juliana Gonçalves, Martins Maria de Fátima Moreira, Lopes Maria Helena Baena de Moraes. Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa. Rio de Janeiro. [internet] 2015. Arca Repositório Institucional da Fiocruz.
29. Ministério da Saúde (BR), Novartis. MS e Novartis firmam compromisso para elaboração do acordo de compartilhamento de risco para AME. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; Dezembro de 2022. [Acessado em 23 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/ms-e-novartis-firmam-compromisso-para-elaboracao-do-acordo-de-compartilhamento-de-risco-para-ame>.
30. Garrison et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements - Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force“. Value in Health, 2013.